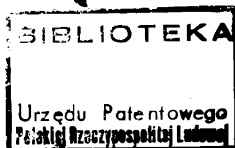


Warszawa, 10 listopada 1936 r.

URZĄD PATENTOWY



C 07 d 29 / 38

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 23815.

Kl. 12 p, 1/01.

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft
(Bazylea, Szwajcaria).

Sposób wytwarzania 2,4-dwuokso-3,3-dwualkylo-czterohydro-pirydyn.

Zgłoszono 5 czerwca 1936 r.

Udzielono 4 września 1936 r.

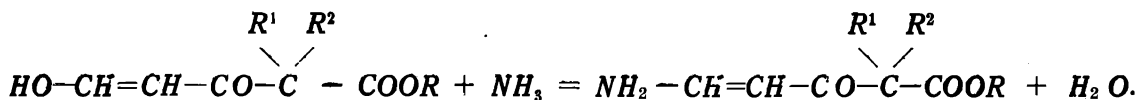
Pierwszeństwo: 17 czerwca 1935 r. (Niemcy).

Pod działaniem estrów kwasu mrówkowego na ketony powstają oksymetyleno-ketony. Tak samo reagują estry kwasu dwualkylo-aceto-octowego (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, tom 59, 1926, str. 110).

Obecnie znaleziono, że można otrzymać nową klasę związków, które mogą być o-

kreślone jako 2,4-dwuokso-3,3-dwualkylo-czterohydro-pirydyny, ogrzewając do wyższej temperatury estry kwasu oksymetyleno-dwualkylo-aceto-octowego wraz z amonjakiem. Reakcja ta przebiega w dwóch fazach.

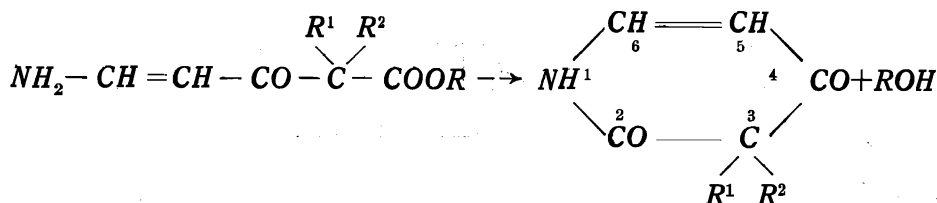
Najpierw tworzy się połączenie amino-metylenowe według równania:



Związki amino-metylenowe estru kwasu dwualkylo-aceto-octowego są trwałe. Można je oczyścić w danym razie przez destylację pod ciśnieniem zmniejszonym.

O ile tworzenie się związków amino-metylenowych estru kwasu dwualkylo-aceto-octowego następuje całkowicie i szybko już w temperaturze zwykłej lub w

niewiele podwyższonej, to zamknięcie pierścienia, w nieobecności innych środków kondensujących, jak np. amonjaku, następuje dopiero w temperaturze 100°C lub jeszcze wyższej. Nie można było przewidzieć, że grupa karboksylowa estru dwualkylu - aceto - octowego reagować będzie z resztą amonjaku, ponieważ wiadomo, że np. na ester dwuetylu - aceto - octowy amonjak nie działa podstawiająco (Annalen der Chemie 231, 1885, str. 244).



w którym litery R, R₁ i R₂ — oznaczają grupy alkylowe, przyczem litera R oznacza przeważnie grupę etylową lub metylową; litery, zaś R₁ i R₂ oznaczają grupy alkylowe, które mogą być jednakowe lub różne, nasycone lub nienasycone.

2,4 - dwuokso - 3,3 - dwualkylu - czterohydro - pirydyny rozpuszczają się łatwo w rozpuszczalnikach organicznych. Zimne, rozcieńczone ługi alkaliczne rozpuszczają je, zabarwiając się na słabo żółto. Z roztworów alkalicznych można je wydzielić zpowrotem w postaci niezmięnionej zapomocą kwasów, nawet zapomocą kwasu węglowego. Pod działaniem środków metylujących powstają związki, metylowane przy azocie. Przy uwodornianiu otrzymuje się odpowiednie pochodne piperidyny. 2,4 - - dwuokso - 3,3 - dwuetylu - czterohydro - - pirydyna tworzy z 1 - fenylo - 2,3 - dwumetylo - 4 - izopropilo - pyrazolonem i 1 - - fenylo - 2,3 - dwumetylo - 4 - dwumetylo - amino - pyrazolonem dobrze krystalizujące związki trwałe.

Związki, otrzymane według wynalazku niniejszego, winny znaleźć zastosowanie

Przemiana estru kwasu amino - metyleno - dwualkylu - aceto - octowego na odpowiedni związek pirydynowy zachodzi szczególnie łatwo, o ile zostaje użyty środek kondensujący, silniejszy od amonjaku, jak np. alkohol sodowy lub związek podobny. Również mogą być zastosowane zasady żrące, jak np. wodorotlenek potasu. Kondensacja ta może być przedstawiona wzorem następującym:

jako środki lecznicze, posiadające silne działanie nasenne.

Przykład I. 23 części wagowe sodu rozdrobnionego zalewa się 1100 częściami wagowymi suchego toluenu. Mieszając, wkrapla się w temperaturze 20 — 30°C mieszaninę 100 części wagowych estru metylowego kwasu mrówkowego i 186 części wagowych estru kwasu dwuetylu - aceto - octowego. Po pewnym czasie zaczyna się wytrącać sól sodowa powstającego związku oksymetylenowego. Gdy cały sól wejdzie w reakcję, wlewa się mieszaninę reakcyjną, mieszając, do lodu i oddziela po odstaniu wodną warstwę toluenu. Przez zakwaszenie warstwy wodnej wydziela się ester kwasu oksymetyleno - dwuetylu - aceto - octowego w postaci oleju. W celu oczyszczenia może on być przedestylowany w próżni.

214 części wagowych estru kwasu oksymetyleno - dwuetylu - aceto - octowego rozpuszcza się w 400 częściach wagowych 5% - owego roztworu wodnego amonjaku. Roztwór powstały ogrzewa się łagodnie i zbiera wydzielony olej. Otrzymany ester

kwasu amino - metyleno - dwualkylo - aceto - octowego można oczyścić przez destylację pod ciśnieniem zmniejszonym. Tworzy on gęsty olej o punkcie wrzenia 179 — 182°C pod ciśnieniem około 14 mm.

Do alkoholowego roztworu etylanu sodowego, wytworzonego z 23 części wagowych sodu i 260 części wagowych alkoholu absolutnego dodaje się 213 części wagowych estru kwasu amino - metyleno - dwuetylo - aceto - octowego i ogrzewa w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną do słabego wrzenia. Następnie mieszaninę reakcyjną pozostawia się do ostygnięcia i oddestylowuje możliwie całkowicie alkohol w próżni. Stałą pozostałość rozpuszcza się w wodzie z lodem i zubożętnia rozcieńczonym kwasem solnym. Wydzielający się stały produkt surowy oddziela się od cieczy przez sączenie i oczyszcza przez destylację w próżni (punkt wrzenia 187 — 189°C pod ciśnieniem 14 mm) i przekrystalizowanie z benzenu z dodatkiem eteru naftowego.

Otrzymana 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwuetylo - czterohydropirydyna tworzy bezbarwne kryształy o punkcie topnienia 98 — 99°C, rozpuszczające się łatwo w ciepłej wodzie, a nieznacznie w zimnej. W zwykłych rozpuszczalnikach organicznych, z wyjątkiem eteru naftowego, związek ten rozpuszcza się bardzo łatwo. Katalityczne uwodornianie prowadzi do odpowiedniej pochodnej piperydyny. Z pochodnymi pyrazolonu związek ten łączy się w stosunku cząsteczkowym na dobrze krystalizujące związki trwałe, np. z 1 - fenylo - 2,3 - dwumetylo - 4 - dwumetylo - amino - pyrazolonem o punkcie topnienia 69 — 70°C lub z 1 - fenylo - 2,3 - dwumetylo - 4 - izopropylpyrazolonem o punkcie topnienia 93°C.

Przykład II. 238 części wagowych estru oksymetyleno - dwuetylo - aceto - octowego (otrzymanego z estru kwasu dwuetylo - aceto - octowego i estru kwasu mrówkowego) rozpuszcza się w 500 częściach wago-

wych metanolu i wprowadza, chłodząc lodem, 70 części wagowych suchego amoniaku. Roztwór ogrzewa się następnie w ciągu 6 godzin w naczyniu zamkniętym do 150°C. Po ostygnięciu usuwa się rozpuszczalnik i nadmiar amoniaku przez destylację.

Pozostałość stanowi produkt reakcji, którego oczyszczenie można skutecznie w sposób podobny, jak to opisano w zastosowaniu do związku dwuetylowego w przykładzie I.

2,4 - dwuokso - 3,3 - dwuetylo - czterohydropirydyna topnieje w temperaturze 81 — 82°C i wrze, nie rozkładając się, w temperaturze 208 — 210°C pod ciśnieniem 14 mm.

Przykład III. 242 części wagowe estru kwasu oksymetyleno - dwupropyl - aceto - octowego (o punkcie wrzenia 135 — 137°C pod ciśnieniem 14 mm) rozpuszcza się w 250 częściach wagowych alkoholu absolutnego i wprowadza do tego roztworu, chłodząc, 20 części wagowych amoniaku gazowego. Po krótkotrwałym ogrzewaniu do zapoczątkowania wrzenia doprowadza się 280 części wagowych alkoholowego roztworu etylanu sodu, odpowiadającego 23 częściom wagowym sodu i ogrzewa w ciągu ½ godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się całkowicie rozpuszczalnik, najlepiej pod ciśnieniem zmniejszonym. Pozostały osad po ostudzeniu rozpuszcza się w 500 częściach wagowych wody o temperaturze 0°C i produkt reakcji wytrąca przez zakwaszenie rozcieńczonym kwasem solnym. W celu zupełnego oczyszczenia osad po wysuszeniu może być przekrystalizowany z eteru naftowego. 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwupropyl - czterohydro - pirydyna tworzy bezbarwne igły o punkcie topnienia 92 — 93°C. Przez metylowanie przechodzi ona w 1 - metylo - 2,4 - dwuokso - 3,3 - dwu - *n* - propyl - czterohydro - pirydynę o punkcie topnienia 61 — 62°C.

Przykład IV. 186 części wagowych estru kwasu dwuetylo - aceto - octowego kondensuje się z estrem kwasu mrówkowego, jak opisano w przykładzie I. Otrzymany roztwór wodny soli sodowej związku oksymetylenowego, oddzielony od toluenu, zadaje się 70 częściami wagowymi chlorku amonu i następnie ogrzewa 1 godzinę do 80 — 85°C. Wydzielający się ester kwasu amino - metyleno - dwuetylo - aceto - octowego po rozcieńczeniu eterem oddziela się od roztworu wodnego i usuwa rozpuszczalnik przez destylację. Pozostałość rozpuszcza się w 250 częściach wagowych alkoholu i zadaje ten roztwór 120 częściami wagowymi wodnego ługu potasowego (50% -owego). Wskutek tego roztwór ogrzewa się. Temperaturę roztworu utrzymuje się jeszcze w ciągu $\frac{1}{4}$ godziny na 50°C. W celu otrzymania produktu reakcji oddestylowuje się alkohol pod ciśnieniem zmniejszonym, rozpuszcza pozostałość w zimnej wodzie i zakwasza rozcieńczonym kwasem siarkowym. Produkt ten jest identyczny z produktem, wytworzonym według przykładu I.

Przykład V. 256 części wagowych estru kwasu oksymetyleno - *n* - butylo - *n* - propylo - aceto - octowego (o punkcie wrzenia 151 — 154°C pod ciśnieniem 14 mm) rozpuszcza się w 256 częściach wagowych absolutnego alkoholu i wprowadza, chłodząc, 20 części wagowych amonjaku. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia, poczem dodaje 256 części wagowych alkoholowego roztworu etylanu sodu, odpowiadającego 23 częściom wagowym sodu, i oddestylowuje alkohol. Ostudzoną pozostałość rozpuszcza się w 600 częściach wagowych zimnej wody i doprowadza dwutlenek węgla aż strącanie produktu zostanie ukończone. O ile przed wprowadzeniem dwutlenku węgla alkaliczny roztwór został przesączony, to wytrącony produkt jest prawie że czysty. Przez przekrystalizowanie z eteru naftowego o-

trzymuje się 2,4 - dwuokso - 3,3 - *n* - butylo - *n* - propylo - czterohydropirydynę w bezbarwnych kryształach o punkcie topnienia 101 — 102°C.

Przykład VI. 242 części wagowe estru kwasu oksymetyleno - *n* - butylo - etylo - aceto - octowego rozpuszcza się w 400 częściach wagowych alkoholu absolutnego. Roztwór, po wprowadzeniu doń 20 części wagowych amonjaku gazowego, ogrzewa się w ciągu $\frac{1}{2}$ godziny do 50 — 60°C. Następnie do roztworu reakcyjnego wprowadza się roztwór etylanu sodu, przygotowany oddzielnie z 23 części wagowych sodu i 260 części wagowych alkoholu absolutnego i ogrzewa w ciągu krótkiego czasu pod chłodnicą zwrotną. Przeróbkę można uskutecznić tak, jak opisano w przykładzie III. 2,4 - dwuokso - 3,3 - *n* - butylo - etylo - cztero - hydropirydyna topnieje w temperaturze 86°C.

Przykład VII. Do ochłodzonego roztworu 242 części wagowych estru kwasu oksymetyleno - izopropylo - *n* - propylo - aceto - octowego (otrzymanego z estru kwasu izopropylo - *n* - propylo - aceto - octowego i estru kwasu mrówkowego z sodem w toluenie; punkt wrzenia 129 — 133°C pod ciśnieniem 14 mm) w 320 częściach wagowych metanolu wprowadza się 20 części wagowych amonjaku gazowego. Powstały roztwór ogrzewa się do wrzenia. Następnie dodaje się roztwór 60 części wagowych wodorotlenku potasu w 240 częściach wagowych metanolu i ogrzewa w dalszym ciągu przez $\frac{1}{2}$ godziny aż do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu rozpuszczalnika, rozpuszcza się wytworzoną sól potasową w zimnej wodzie i wytrąca kwasem 2,4 - dwuokso - 3,3 - izopropylo - *n* - propylo - czterohydropirydynę. Związek ten, przekrystalizowany z alkoholu rozcieńczonego, topnieje w temperaturze 131 — 132°C.

Przykład VIII. 326 części wagowych estru kwasu oksymetyleno - dwu - *n* - heksy-

lo - aceto - octowego (otrzymanego w zwykły sposób z podstawionego estru kwasu acetoctowego i kwasu mrówkowego) rozpuszcza się w 400 częściach wagowych alkoholu absolutnego i traktuje, jak opisano w przykładzie VI, amonjakiem i etylanem sodu. Punkt topnienia wytworzonego związku czystego wynosi 125°C.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania 2,4 - dwuokso -

3,3 - dwualkylu - cztero - hydropirydyn, znamienny tem, że na estry kwasu amino - metylenu - dwualkylu - aceto - octowego, otrzymane przez podstawienie amonjakiem estrów kwasu oksymetylenu - dwualkylu - aceto - octowego, działa się alkalicznymi środkami kondensującymi.

F. Hoffmann - La Roche & Co.

Aktiengesellschaft.

Zastępca: Inż. Cz. Raczyński,
rzecznik patentowy.